Beiträge zur Kenntnis
der
spezifischen Wirkungen
der
Kaliumsalze
auf
die Muskelsubstanz.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der
hohen medicinischen Facultät
der
kgl. bayr. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe
vorgelegt von

August Kiessling
aus
Miltenberg.

WÜRZBURG
BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI
1886.

Referent:

Herr Professor Dr. Leube.

Bis in die sechziger Jahre galten Kalium- und Natriumsalze bei den Aerzten und Physiologen bei innerlicher Darreichung als gleichartig wirksam. Von Bernard und Grandeau wurde zuerst (1863) die starke Giftigkeit der in Blutgefässe gemachten Kalium-Injektion beobachtet und von Traube dann des Weiteren nachgewiesen, dass der Tod so vergifteter Tiere durch Herzlähmung eintritt. Zahlreiche weitere Versuche bestätigten und erweiterten diese unsere Erkenntnis.

Das, was jetzt von der spezifischen Kalium-Wirkung als Schulmeinung verbreitet und angenommen ist, kann etwa in Folgendem dargestellt werden:

Die in die Blutgefässe injicirten Kaliumsalze bewirken vor allem starke Verlangsamung, Schwächung, Unregelmässigkeit und endlich Stillstand des Herzschlages. Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur nimmt ab. Die eintretende Verminderung der Reaktionsfähigkeit auf Reize, selbst in den vom Kreislauf ausgeschlossenen Extremitäten deutet

auf Wirkungen in den Zentralorganen. Auch die herztötende Wirkung ist mindestens zum Teil als Wirkung auf die nervösen Zentralorgane aufzufassen, denn der Rhytmus der Kontraktionen von Kammer und Vorkammer wird durch Kaliumsalze verschieden geändert. Die lähmende Wirkung auf die cerebrospinalen Zentralorgane scheint bewiesen durch die eben angeführte Abnahme der Reaktionen der vom Kreislauf ausgeschlossenen Extremitäten. Die von Traube gefundene Druckerhöhung deutet dieser Autor als eine von der Zirkulationsstörung herrührende dyspnoische Erregung des vasomotorischen Zentrums, wir als unmittelbare Verstärkung der Herzaktion durch kleine Kaliumsalzdosen.

Örtlich scheinen die Kalium-Salze eine erhebliche Reizung hervorzurufen, was die Schmerzhaftigkeit der subkutanen Applikation, die manchmal bei Kaninchen eintretende Gangrän und das Erbrechen der Hunde nach Injektion grosser Dosen in den Magen beweist. — Wir haben bei unseren Froschversuchen diese hochgradige Schmerzhaftigkeit regelmässig beobachtet.

Was von den elementaren Wirkungen bis jetzt studiert wurde, ist nur die Einwirkung auf das Blut, das durch Kalisalze nicht anders verändert wird, wie durch Natrium-Salze. Die Muskeln verlieren nach Injektion von Kali-Salzen in die Gefässe schnell ihre Erregbarkeit und auch Nerven werden in 1%iger Chlorkalium-Lösung bald unerregbar.

Eine Erklärung all dieser von Kalium hervorgebrachten Veränderungen muss zu den Wirkungen auf die Elementarorgane vorzuschreiten suchen.

So wenig wir auch einstweilen noch im Stande sind, die bestimmte Funktionierung eines Organs mit einer ganz bestimmten chemischen Zusammensetzung in direkten causalen Zusammenhang zu setzen, so ist dies doch unstreitig das Ziel, das sich die physiologische Erkenntnis einstweilen setzen muss.

Das wird a priori von jedem zugestanden werden müssen, dass Änderungen in der Funktionierung, wie sie ja von den mit Kalium-Salzen vergifteten Organen beispielsweise nachgewiesen worden sind, durch Änderungen in der chemischen Zusammensetzung dieser Organe veranlasst sein müssen. Da nun das Kalium eine so eminente Wirkung auf die Muskeln hat, und anderseits Muskeln so vergifteter Tiere leicht zu beschaffen sind, war es unser Bestreben zuzusehen, welche elementaren Veränderungen die Kali-Salze in den Muskeln von Kaltblütern hervorbringen. Wir verwendeten Frösche (rana fusca und rana esculenta).

Solcher elementaren Wirkungen sind im hiesigen pharmakologischen Institute schon zwei untersucht worden:

1. Änderung im absoluten Gewichte der Muskeln.
2. Änderung in der Weite der Blutgefässe.

Untersuchungen über den ersten Punkt sind in einer Arbeit von Kunkel, die im 36. Band von Pflüger's Archiv erschienen ist, schon mitgeteilt. Das Ergebnis der dortigen Mitteilungen ist, dass durch kleine Mengen von Kalisalzen das absolute Gewicht des Muskels gegenüber dem intakt gebliebenen Muskel der anderen Seite vermindert wird. In diesem Zustande sind die Muskeln normal durchaus gut leistungsfähig. Durch grosse Mengen von Kalisalzen werden die Muskeln, wie ja allgemein bekannt, getötet, solche durch Kalium-Injektion hochgradig veränderte Muskeln haben an absolutem Gewicht gegenüber der Norm zugenommen.

Ich habe Versuche dieser Art nicht in dem Umfange angestellt, dass ich eine wesentliche Erweiterung und Ergänzung der Mitteilungen Kunkels geben könnte. Die Versuche wurden ganz nach dem in der oben zitierten Abhandlung beschriebenen Versuchsplan in der Weise angestellt, dass in die absteigende Aorta des decapitierten Frosches eine Kanüle eingebunden und nun durch abwechselndes Zuklemmen der Art. iliacae zuerst der eine Schenkel mit 0,6% Kochsalzlösung, dann der andere mit dem Gemisch aus 0,6% Kochsalzlösung und einer gleichwertigen Chlorkaliumlösung durchgespült wurde. Ich fand die beiden entgegengesetzten Veränderungen, die durch sehr geringe oder sehr grosse Kalisalz-Mengen an Froschmuskeln hervorgebracht werden können, bei meinen Versuchen wieder. Ab-

weichend von dem früheren Verfahren, habe ich die Wägungen so vorgenommen, dass ich die ganzen vorsichtig enthäuteten Schenkel nach Durchtrennung in der Symphyse zwischen Uhrgläsern eingeschlossen, auf die Wage brachte. Es wird so ein grösseres absolutes Gewicht von Froschmuskeln dem Versuch unterworfen.

Versuche dieser Art sind beschrieben in Tabelle I und II.

Tabelle I enthält die Wägungen normaler Frösche; diese Versuche sind angestellt, um über die von vorneherein zwischen links und rechts vorhandenen und über die durch Versuchsfehler eingeführten Hindernisse ein klares Urteil zu gewinnen. Es ergaben diese Versuche beim intakten Tiere zwischen links und rechts eine Differenz bis zu 2% des absoluten Gewichts. Die Versuche über den Einfluss der Kalium-Injektion auf das absolute Gewicht zeigten dagegen ein nicht so klares von vornherein bestimmbares Ergebnis, wie wir dies wünschten. Ganz unzweideutig war ebenfalls die schon gemachte fundamentale Beobachtung zu konstatieren über einen entgegengesetzten Einfluss sehr kleiner oder sehr grosser Kalium-Mengen. Dagegen war bei manchen Tieren schon durch eine relativ kleine Kalium-Dosis eine hochgradige tötliche Vergiftung der Muskeln gesetzt, während andere Frösche auf dieselbe Kali-Menge noch entgegengesetzt reagierten.

Versuche derart sind zusammengestellt in Tabelle II.

Wir schieben diese Abweichung gegenüber dem glatten Ergebnis der im vorigen Jahre angestellten Versuche vor allem darauf, dass unsere Versuchstiere länger in Haft waren; wir haben mit Winterfröschen zumeist in den Monaten Februar und März experimentiert. Die Tiere waren schon heruntergekommen. Auch verwendete ich nur rana esculenta, die uns nicht für dergleichen Versuche so geeignet scheinen wie rana fusca. Auch nahmen wir diesmal nur Chlorkalium als Kali-Salz, während früher salpetersaures in äquivalenter Menge verwendet wurde. Es scheint uns aber auch noch nach anderen Beobachtungen, dass verschiedene Kali-Salze durchaus nicht gleichwertig für solche Vergiftungsversuche zu verwenden sind. Es ist aber die Untersuchung dieses Umstandes (Wirkung der verschiedenen Kali-Salze) so weit aussehend, dass ich einstweilen auf weitere Untersuchung verzichtet habe.

Ein Wägungsversuch, der nicht in der Tabelle steht, sei hier erwähnt; für chemische, später beschriebene Versuche, wurden vier Frösche, wie oben angegeben, prüpariert, d. i. der eine Schenkel mit Kochsalzlösung, der andere mit einem Kaliumgemisch durchspült. Es wurden durch jeden Schenkel je 10 ccm Lösung geleitet. Das Gewicht der Na-Muskeln betrug 17,6, das der Ka-Muskeln 18,1 gr.

Ueber die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsströmung in den Schenkelgefässen bei Na- oder Ka-Lösungen haben wir besondere Versuche nicht angestellt. Ganz unzweideutig war aber immer zu konstatieren, dass das Kaliumgemisch bedeutend langsamer in den Schenkel einströmte als die Kochsalzlösung. Wir folgern daraus eine Beeinflussung der Weite d. h. eine Verengerung der Gefässe durch das Kalium. Ausführliche Versuche dieser Art sind in der Dissertation des Herrn Rothenberg beschrieben. Wir führen darum als neu nur folgenden Versuch an: An einem schon seit längerer Zeit toten Frosche wurden ebenfalls solche Versuche gemacht; hiebei zeigte sich die Durchströmungsgeschwindigkeit gleich. Es ist also die durch Kalium eintretende Strömungsverlangsamung eine Reaktion der lebenden Gefässwand, aber nicht eine Folge anderer inneren Reibung der verschieden verwendeten Flüssigkeiten.

Die Bemühungen bei den neu angestellten Kaliumversuchen waren hauptsächlich darauf gerichtet, durch chemische Untersuchungen nach verschiedenen Richtungen hin festzustellen, von welcher Art die notwendig zu subsummierenden chemischen Veränderungen in den Elementarteilen sind, die die Veränderungen in der Funktionierung bedingen.

Wir sahen zunächst, trotzdem schon Versuche über den Einfluss der Kalium-Salze auf das Blut in der Literatur vorliegen, zu, ob nicht etwa doch die

ausserordentliche Verlangsamung des Stromes in den Gefässen durch eine Wirkung auf die Blutelemente selbst bedingt sei. Wir haben darum in einen gehöhlten Objektträger ganz frische Blutproben mit Kalium-Salzen zusammengebracht und unter dem Mikroskop den Moment des Zusammenfliessens der beiden Proben beobachtet. Wir haben dabei nichts Auffälliges von der Einwirkung der Na-Wirkung beispielsweise abweichendes gesehen.

Eine weitere Versuchsreihe stellten wir in folgender Art an:

Frisch aus der mit einer Kanüle versehenen Art. carot. des Kaninchens liessen wir gleiche Blutmengen in die folgenden Salzlösungen einfliessen:

a) Chlornatrium von 0,6%,
b) Chlorkalium von 0,75%,
c) Chlornatrium von 1,2%,
d) Chlorkalium von 1,5%,
e) reines Blut (unverdünnt).

Die Gerinnung erfolgte bei allen Proben ungefähr nach derselben Zeit etwa 5—6 Minuten. Ebenso war die Farbe der verschiedenen Gemische ganz gleichartig, also die Veränderungen der Form der Blutkörperchen bei Anwendung von gleich starker Natrium- oder Kalium-Lösung nicht verschieden. Die Zusammenziehung des Blutkuchens und das Auspressen des Serums, ebenso das Aussehen des abgesonderten Serums waren in allen Proben gleich, sodass wir den schon vorhandenen

Angaben zustimmen müssen, dass nämlich Kalium-Salze auf das Blut eine spezifische Einwirkung nicht oder nicht in einer für uns grob erkennbaren Weise besitzen. Es sind darum durch Veränderung der Blutbeschaffenheit die eigentümlichen Geschwindigkeitsänderungen in dem Durchströmtwerden der Muskelgefässe nicht zu erklären. Wir haben nun gelegentlich eine Beobachtung gemacht, die uns am ehesten geeignet scheint, für diese Strömungsverlangsamung als Erklärungsversuch zu dienen, d. i. das grössere Lösungsvermögen, das Kalium-Salze für das Organeiweiss gegenüber den Natrium-Salzen zeigen. Wenn man nämlich die beiden getrennten Schenkel eines enthäuteten Frosches in 0,6% Chlornatrium-Lösung einerseits und anderseits in 0,75% Chlorkalium-Lösung steckt, so findet man nach kurzer Zeit, innerhalb der von Fäulnis noch nicht zu reden ist, eine wenn auch geringe so doch vom freien Auge schon deutlich erkennbare Veränderung in den Muskeln ausgesprochen. Kurz charakterisieren lässt sich dieselbe so, dass die Kalium-Muskeln mehr transparent, die Natrium-Muskeln mehr trübe und weisslich erscheinen. Das letztere Aussehen ist bei ad hoc angestelltem Vergleiche das normaler Muskeln, die Kalium-Muskeln sind die veränderten. Die beiden Spülflüssigkeiten, in welchen die Muskeln gelegen waren, ergeben, in der gewöhnlichen Weise untersucht, Gehalt von gelöstem Eiweiss. Die Kalium-Flüssigkeit aber unverhältnismässig mehr als die

Natrium-Flüssigkeit. Der Versuch fällt immer eindeutig zu Ungunsten der Kalium-Lösung aus. Bei einem mit gleichen Muskelmassen angestellten quantitativen Versuch waren die schliesslich bei 115° C. getrockneten Eiweissmengen genau dem Gewichte nach im Verhältnis von 2 : 3. Die absoluten Mengen waren: aus 3,52 resp. 3,64 gr Muskeln gewonnene Eiweissmengen 0,038 und 0,057. Wir hätten den Versuch gerne in der Weise angestellt, dass wir bei Durchspülungsversuchen mit Natrium- oder Kalium-Salzlösungen das aus den Venen rückfliessende gesammelt und quantitativ untersucht hätten. Der Versuch erschien uns nur durch den vorhandenen Blutgehalt der Organe, sodann wegen der kleinen Mengen von Spülflüssigkeit, die nur gewonnen werden können, endlich wegen des ganz ungleich schnellen Fliessens der verschiedenen Spülflüssigkeiten, schwierig und doch nicht bestimmt in seinem Ergebnis. Im übrigen ist uns wiederholt bei den zahlreichen Durchspülungsversuchen mit Salzlösungen, die wir angestellt haben, aufgefallen, dass bei Kalium-Durchspülung gelegentlich eine dickflüssige, eiweisshaltige Flüssigkeit aus den Venen ausfliesst. Es ist nicht unter allen Umständen dieses interessante Resultat bei Fröschen zu erhalten: offenbar bedingt geänderter Ernährungszustand, auch geändertes Verhalten. Immerhin ist einstweilen diese Thatsache erwähnenswert. Wir glauben nun, dass eine Veränderung, ähnlich wie die, welche das Durchscheinend-

werden und die Gewichtszunahme der Muskeln herbeiführt, mit anderen Worten zunächst Quellung und vielleicht dann auch teilweise Ausspülung an den Endothelien der Muskelkapillaren vor sich geht. Tritt aber Quellung ein, so ist das Langsamerwerden des Stromes bis zum vollständigen Verstopftwerden des Lumens erklärt. Wir erkennen wohl das Ungenügende in der Beweisführung, sehen aber einstweilen keinen besseren Weg für eine experimentelle Erhärtung.

Die Thatsache, dass nicht nur Kalium-Lösungen, sondern auch das physiologische Wasser, die 0,6% Kochsalzlösung, Eiweiss aus eingelegten Muskeln auszieht, ist interessant genug, um mit wenigen Worten des Näheren besprochen zu werden.

Es ist darnach doch die Kochsalzlösung nicht so harmlos für die tierischen Gewebe; auch sie bedingt bestimmte Veränderungen in den Elementarorganen, die sich nur quantitativ von den gleichartigen Wirkungen starker Gifte unterscheiden. Genauere Untersuchungen solcher Durchspülungsflüssigkeiten stehen noch aus.

Weiterhin waren nun unsere Bestrebungen, über die Wirkungen des Kalium auf die Elementarorgane etwas zu erfahren, auf die anorganischen Muskelbestandteile gerichtet. Eine genaue Analyse aller Möglichkeiten wird selbstverständlich mit den anorganischen Bestandteilen, die ja wesentlich bei

dem Aufbau des lebendigen Muskelprotoplasma beteiligt sind, die Untersuchung beginnen.

Es wäre ja wohl denkbar, dass durch ein Kalium-Salz einzelne Muskelbestandteile gelöst und entfernt werden. Unsere darauf gerichteten Bestrebungen hatten ein negatives Ergebnis. Wir haben aus Muskeln, die einmal mit 0,6% Kochsalzlösung, sodann mit einem Gemisch aus $^3/_4$ Kochsalz + $^1/_4$ 0,75% Chlorkalium Lösung bereitet war, in der wiederholt beschriebenen Weise die beiden Schenkel eines Frosches durchgespült. Sodann werden die Muskeln abpräpariert, gewogen, verascht. Die quantitative chemische Analyse ergab folgendes: Eisen ist in den ausgespülten Froschmuskeln nur mehr in Spuren vorhanden. Nach dem Eisen wurde das Calcium aus der essigsauren Lösung als oxalsaures Calcium gefällt; auch hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Natrium- und Kalium-Muskeln. Endlich wurde dann die Phosphorsäure als phosphorsaure Ammonmagnesia gefällt. Auch hier zeigten sich Unterschiede, die wir als in die Versuchsfehler fallend auffassen wollen.

Des Genaueren wurden verwendet 17,6 Na = 18,1 gr Ka-Muskeln. In denselben wurde befunden 1,2 und 1,0 mgr $Fe_2P_2O_8$, wieder 0,0041 und 0,0046 $CaCO_3$, endlich 0,121 und 0,118 $Mg_2P_2O_8$.

Wir teilen die in den Analysen gefundenen Zahlen in extenso mit, weil Muskelaschenanalysen so ausserordentlich wenige angestellt sind. Den

kleinen gefundenen Eisengehalt halten wir als dem ausgewaschenen Froschschenkel normal zugehörig. Die Genauigkeit der Bestimmung der absoluten Menge ist natürlich bei so kleinen Quantitäten nur mit einer gewissen Einschränkung, die jeder Analytiker kennt, zu verbürgen. Das Gleiche gilt für die Calciumbestimmungen. Die von uns eben angegebenen Unterschiede betrachten wir als in die Versuchsfehler fallend. Die Phosphorsäure-Bestimmung ist so genau möglich, dass der von uns gefundene Unterschied in den absoluten Mengen eigentlich die unvermeidlichen Versuchsfehler übersteigt. Dennoch möchten wir den gefundenen Unterschied nicht als etwas Wesentliches, als die spezifischen Kalium-Wirkung auffassen, und überlassen die Entscheidung späteren Versuchen.

Die Gewichtszunahme haben wir allgemein bisher als durch Wasser bedingt hingestellt. Es war endlich noch der Versuch nötig, zu sehen, ob bei Durchspülung mit Kalium-Salz von diesem letzteren in das Protoplasma der Elementar-Teile etwas eintritt.

Der daraufhin angestellte Versuch hat folgendes Resultat ergeben: Bei drei Fröschen wurde der eine Schenkel mit Kochsalz, der andere mit einem Gemisch von $^1/_2$ Chlorkalium + $^3/_4$ Chlornatrium durchgespült. Es wurden darnach von diesen Tieren 12,86 Natrium- und 12,76 Kalium-Muskeln gewonnen, (Präparation war nicht sehr sparsam). Die Muskeln

wurden in gewöhnlicher Weise verascht und die Alkalien als Chloride bestimmt. Es wurden gefunden: In den Na-Muskeln 0,092 in den Ka-Muskeln 0,084 d. h. die Summe von Na + Ka war in den Ka-Muskeln geringer als in den Na-Muskeln und da Natrium eigentlich nicht in den Muskeln sich findet (der Blutgefässinhalt verschwindet gegenüber dem Salzgehalte der Muskelmasse), so heisst dies Resultat auf alle Fälle, dass von einer Aufnahme von Kalium-Salz in die Muskelmasse als Grund der vergiftenden Wirkungen der Kalium-Salze nicht zu reden ist.

In dem gerade mitgeteilten Versuch haben die Natrium-Muskeln einen höheren Gehalt von Alkalien schliesslich aufgewiesen als die Kalium-Muskeln 0,092 : 0,084.

Auf Versuchsfehler schieben wir diesen immerhin beträchtlichen Unterschied bei der auf die Experimente verwendeten Sorgfalt nicht. Mindestens hätten gleiche Mengen von Chloralkalien eher einen Überschuss zu Gunsten der Kalium-Muskeln wegen der in den Blutgefässen vorhandenen Ausspülungsflüssigkeit ergeben müssen. Ob vielleicht gerade das Ausspülen mit Kalium-Lösungen das Muskelprotoplasma an Kalium-Salzen ärmer macht, so dass also gerade das Gegenteil von dem eintrete, was wir von vorneherein erwartet hatten, sei eine hier nur beiläufig ausgesprochene Vermutung, deren Erweisung erst durch umständliche Versuchsreihen gelingen kann.

Als das Resultat dieser chemischen Untersuchung müssen wir uns deshalb zum Schlusse zu dem Ausspruch bequemen, dass die von vorneherein möglichen Veränderungen in dem Salz-Gehalt des Muskelprotoplasma als Ursache der Kalium-Giftwirkung durch den Versuch sich nicht erwiesen hat. Es bleibt nur bei unseren Versuchen das stärkere Lösungsvermögen für die Eiweiss-Substanzen (oder für eine Eiweisssubstanz) des Muskelprotoplamas übrig.

Vorstehende Arbeit wurde im pharmakologischen Institute der Universität Würzburg unter Leitung des Herrn Prof. Dr. Kunkel gefertigt, dem ich hiemit für die mir gewährte Unterstützung meinen besten Dank sage.

Tabelle I.

Normaler Frosch.

2,557	2,570
3,587	3,550
6,343	6,360
6,128	6,075
4,573	4,500
5,453	5,420
6,057	6,000
4,774	4,832
5,837	5,792
4,326	4,319
5,569	5,622

Tabelle II.

Ka	1 ccm	Na
7,276		7,388
5,225		5,343
	2 ccm	
4,006		3,817
	2 1/2 ccm	
5,996		6,319
5,016		5,096
	3 ccm	
4,220		4,177
7,817		7,319